

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-508398

(P2003-508398A)

(43) 公表日 平成15年3月4日 (2003.3.4)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード* (参考)
C 0 7 D 473/06		C 0 7 D 473/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12		A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 6
9/20		9/20	
9/72		9/72	
31/522		31/522	
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2001-519700(P2001-519700)	(71) 出願人	ヴァンダービルト ユニヴァーシティ アメリカ合衆国 テネシー州 37420 ナ ッシュヴィル カーランド ホール 305
(86) (22) 出願日	平成12年8月28日 (2000.8.28)	(72) 発明者	ピアジョーニ、イタロ オー. アメリカ合衆国 テネシー州 37215 ナ ッシュヴィル シュガーツリー ロード 2873
(85) 翻訳文提出日	平成14年2月28日 (2002.2.28)	(72) 発明者	フォクティストフ、イゴール エイ. アメリカ合衆国 テネシー州 37221 ナ ッシュヴィル マグノリア ヒルズ ドラ イブ 7217
(86) 国際出願番号	P C T / U S 0 0 / 4 0 7 5 1	(74) 代理人	弁理士 三好 秀和 (外1名) 最終頁に続く
(87) 国際公開番号	W O 0 1 / 0 1 6 1 3 4		
(87) 国際公開日	平成13年3月8日 (2001.3.8)		
(31) 優先権主張番号	6 0 / 1 5 1 , 6 4 9		
(32) 優先日	平成11年8月31日 (1999.8.31)		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

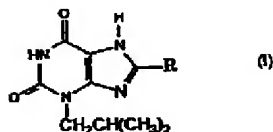
(54) 【発明の名称】 A 2 B アデノシン受容体の選択的アンタゴニスト

## (57) 【要約】

式 (I) (ここにおいて R は脂肪族または脂環式アミン基である) の化合物または製薬的に許容しうるその塩。

式 (I) の化合物は、他の適応症のうちでも特に喘息および下痢を治療するために用いることができる。

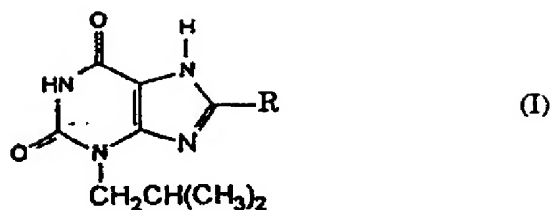
【化 1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式：

【化1】



の化合物または製薬的に許容しうるその塩（ここにおいてRは、脂肪族または脂環式アミン基である）。

【請求項2】 Rが、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルアミン基、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>ジアルキルアミン基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、ピロリジノ基、ピロリノ基、モルホリノ、またはアミノシクロヘキシル誘導体である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Rがピロリジノである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】 式（1）の化合物と製薬的に許容しうるキャリアーとを含む製薬組成物。

【請求項5】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、A<sub>2B</sub>受容体の拮抗方法。

【請求項6】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、喘息の治療方法。

【請求項7】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、下痢の治療方法。

【請求項8】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、平滑筋の張り、細胞成長、血管成長、腸機能、および神経分泌のうちの少なくとも1つの調節方法。

【請求項9】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、炎症性胃腸管障害の治療方法。

【請求項10】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としてい

る哺乳動物に投与することを含む、アルツハイマー病、パーキンソン病、痴呆症、鬱病、または外傷性脳損傷の治療方法。

【請求項11】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、炎症性疾患の治療方法。

【請求項12】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、関節炎、喘息、多発性硬化症、敗血症、敗血症ショック、内毒素ショック、グラム陰性ショック、毒素ショック、出血性ショック、成人呼吸困難症候群、TNF-増強HIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、臓器移植拒絶反応、ガンから派生したカヘキシー、HIV、骨粗しょう症、子宮内膜炎による不妊症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、アンフォテリシンB治療による副作用、インターロイキン-2治療による副作用、OKT3治療による副作用、またはGM-CSF治療による副作用から成る群から選択される疾患の治療方法。

【請求項13】 前記化合物が不活性キャリアと共にタブレットの中に組込まれ、経口投与される、請求項6に記載の方法。

【請求項14】 前記化合物が推進薬および溶媒と共に組込まれ、ミストの吸入によって投与される、請求項6に記載の方法。

【請求項15】 前記化合物が製薬的に許容しうるキャリアと共に組込まれ、前記哺乳動物に注射される、請求項6に記載の方法。

【請求項16】 前記化合物が不活性キャリアと共にタブレットの中に組込まれ、経口投与される、請求項7に記載の方法。

【請求項17】 前記化合物が、推進薬および溶媒と共に組込まれ、ミストの吸入によって投与される、請求項7に記載の方法。

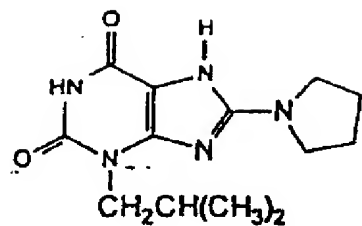
【請求項18】 前記化合物が製薬的に許容しうるキャリアと共に組込まれ、前記哺乳動物に注射される、請求項7に記載の方法。

【請求項19】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている患者に投与することを含む、ヒトマスト細胞機能の調節方法。

【請求項20】 請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている患者に投与することを含む、心臓病の治療方法。

【請求項 21】 下記式：

【化 2】



(II)

の化合物または製薬的に許容しうるその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

連邦による後援を受けた研究または開発に関する声明書

本発明は、米国政府基金（NIH助成金R29HL55596、N1H1PO1HL56693）の援助によって行なわれた。米国政府は、この発明にいくらかの権利を有しうる。

## 【0002】

（発明の分野）

本発明は、A<sub>2B</sub> アデノシン受容体の選択的アンタゴニストとして有用な新規製薬化合物に関する。さらには本発明は、喘息および下痢を含むあるいくつかの適応症の治療に有用な新規製薬組成物に関する。本発明はまた、喘息および下痢を含むあるいくつかの適応症の新規治療方法にも関する。

## 【0003】

（発明の背景）

アデノシンが多くの生理的プロセスを調節するという実質的な証拠が存在する。この作用は、特異的細胞膜受容体との相互作用によって仲介される。アデノシン受容体の4つのタイプが同定されている。すなわち、A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub>、およびA<sub>3</sub>である。4つの亜類型はすべて、ヒト組織からクローンされた。アデノシン受容体は、Gタンパク質共役受容体に典型的な7つの経膜的ドメイン構造を有する。アデノシン受容体は、体全体に広く分配されており、おそらくはすべての細胞中に存在する。

## 【0004】

アデノシン受容体は、当初は、アデニレートシクラーゼを阻害する（A<sub>1</sub>）か、または活性化する（A<sub>2</sub>およびA<sub>2B</sub>）能力によって分類された。A<sub>3</sub>受容体もまたアデニレートシクラーゼを阻害する。アデニレートシクラーゼの調節は、G<sub>s</sub>、およびG<sub>i</sub>グアニンヌクレオチド調節タンパク質への共役を通じて仲介される。アデノシン受容体は、また、その他の細胞内シグナル経路へも共役されていることが今や知られている。例えばA<sub>1</sub>およびA<sub>3</sub>受容体は、ホスホリパーゼCに共役しうる。A<sub>1</sub>受容体はまた、Kチャンネルにも共役されている。A<sub>2B</sub>受容体は

またGqにも共役されており、PLC、Ras、およびMAPキナーゼの活性化を仲介する。

#### 【0005】

置換キサントシンは、現在まで報告されているうちで最も強力な種類のアデノシン受容体アンタゴニストを示している。Katsushimaらの、「アデノシン受容体のアンタゴニストとしての8-シクロアルキル-1, 3-ジプロピルキサントシンの構造-活性関係」、J. Med. Chem.、33:1906-1910 (1990)；およびMartinsonらの、「A<sub>1</sub>受容体亜類型に対して選択的な、強力なアデノシン受容体アンタゴニスト」、Molecular Pharmacology, 31:247-252 (1987) 参照。

#### 【0006】

A<sub>2B</sub>受容体の研究は、選択的薬理学的プローブを欠いていることによって妨げられていた。それにもかかわらず、A<sub>2B</sub>受容体は、その低い親和性によって、およびアゴニストへの有効性の明確なランク順序によってA<sub>2A</sub>受容体と区別することができる。NECA (5'-N-エチルカルボキサミドアデノシン) は、A<sub>2B</sub>受容体における最も強力なアゴニストのうちの1つであるが、これはA<sub>2A</sub>受容体においても効果的である。他方で、アゴニストCGS 21680 (4-((N-エチル-5'カルバモイルアデノス-2-イル)-アミノエチル)-フェニルプロピオン酸) は実際に、A<sub>2B</sub>受容体において不活性であり、一方、これはA<sub>2A</sub>受容体においてNECAと同程度に強力である。CGS 21680の有効性の欠如は、A<sub>2B</sub>受容体の機能的特徴決定において有用であることが証明されている。A<sub>2B</sub>受容体はまた、A<sub>3</sub>選択的アゴニストIB-MECAおよびN<sup>6</sup>-ベンジルNECAに対して非常に低い親和性を有する。従ってこれらのアゴニストは、A<sub>2B</sub>受容体とA<sub>3</sub>受容体とを区別するために用いることができる。要約すれば、A<sub>2B</sub>受容体は、アゴニストへの有効性のその独特なランク順序NECA > PIA ≥ IB-MECA > CGS-21680によって同定することができる。

#### 【0007】

A<sub>2B</sub>受容体は一般に、その他の受容体亜類型に比べてアゴニストに対してより低い親和性を有するが、このことはアンタゴニストには当てはまらない。A<sub>2B</sub>受

容体上のアデノシンアンタゴニストの構造活性の関係は、完全には特徴決定されておらず、少なくともいくつかのキサンチンは、その他の亜類型のものよりもA<sub>2B</sub>受容体亜類型の、同程度またはそれ以上に強力なアンタゴニストである。特に、DPSPX（1, 3-ジプロピル-8-スルホフェニルキサンチン）、DPCPX、およびDPX（1, 3-ジエチル-フェニルキサンチン）は、高いnM範囲までの中間にある親和性を有する。

#### 【0008】

本発明者らは、A<sub>2B</sub>受容体が重要な生理的プロセスを調節することを認めた。Feoktistovらの「治療標的としてのアデノシンA<sub>2B</sub>受容体」、Drug Dev Res 45:198に記載されているように、A<sub>2B</sub>受容体は、マスト細胞活性化、喘息、血管拡張、細胞成長の調節、腸機能、および神経分泌の調節に関わっている。同様にFeoktistovらのTrends Pharmacol Sci 19:148-153参照。

#### 【0009】

マスト細胞活性化方法、喘息および血管拡張の治療および／または予防方法、細胞成長および腸機能の調節方法、および神経分泌の調節方法はすべて、本発明の目的である。

#### 【0010】

前記のように、A<sub>2B</sub>受容体は、重要な生理的プロセスを調節する。例えばA<sub>2B</sub>受容体は、結腸において腸上皮細胞の好塩基性側面ドメインに見られ、塩化物分泌を増加させる。胃腸吸収が小さい選択的A<sub>2B</sub>アンタゴニストはまた、腸塩化物分泌を遮断することにおいても有用でありうる。従って、下痢を含む炎症性胃腸管障害の予防および／または治療を行なうことも、本発明の1つの目的である。

#### 【0011】

さらにはNECAが深甚な血管拡張を生じる血管床も存在する。A<sub>2B</sub>受容体が肺循環における血管拡張を仲介するという合理的確認に基づいて、本発明の1つの目的は、心臓病の予防および／または治療を行なうことである。

#### 【0012】

A<sub>2B</sub>受容体はまた、培養された血管平滑筋細胞にも存在し、それらの成長を阻

害することが発見された。損傷されたアデノシンメカニズムは、アテローム性動脈硬化症および高血圧に見られる血管再建プロセスにおいてある役割を果たしうるので、本発明の1つの目的は、アテローム性動脈硬化症および高血圧の予防および／または治療を行なうことである。

#### 【0013】

A<sub>2B</sub>受容体はまた、内皮細胞にも存在し、これらの成長をシミュレートすることが発見された。このことは新血管の成長（血管形成）を生じるので、この発明の1つの目的は、異常な血管成長を特徴とする疾患、例えば糖尿病性網膜症およびガンの予防および／または治療を行なうことである。

#### 【0014】

A<sub>2B</sub>受容体が、マスト細胞機能を調節すること、およびA<sub>2B</sub>受容体が、マウスの骨髄由来マスト細胞に存在することの証拠が存在する。A<sub>2B</sub>受容体は、HMC-1細胞、すなわちヒト肺マスト細胞の表現型特徴を有する細胞系の直接的活性化を生じることが証明されている。このプロセスは、Gqタンパク質を通じたPLCの活性化、およびMAPキネシスの活性化に関わっていた。、すなわちA<sub>2</sub>受容体について以前には記載されていない細胞内プロセスである。実際に同じ発見事項が、イヌの肥満細胞腫細胞系においても報告されている。特異的ニワトリ抗-ヒトA<sub>2B</sub>抗体での免疫蛍光技術を用いた本発明者らの研究に基づく証拠は、気管支肺胞洗浄細胞による喘息患者から得られたヒト肺マスト細胞におけるA<sub>2B</sub>受容体の存在を示している。従って本発明の1つの目的は、喘息の予防および／または治療を行なうことである。喘息は依然として、人口の約5から7%が罹患している実質的な医療問題である。その治療の進歩にもかかわらず、喘息救急外来の受診、入院、この病気に関連した死亡などの率すべては、増加しているように見える。

#### 【0015】

さらにはアデノシン治療、例えば吸入されたアデノシンは、喘息患者に気管支収縮を引起すが、正常な人にはこれを引起さない。このプロセスは、マスト細胞活性化に関わっているが、その理由は、これが、ヒスタミン、PGD<sub>2</sub>-β-ヘキソサミニダーゼおよびトリプターゼを含むマスト細胞仲介物の放出に関連して

いるからであり、またこれは特異的ヒスタミンH<sub>1</sub>ブロッカーおよびクロモリンナトリウムによって遮断されうるからである。さらにはアデノシンは、精製されたヒト肺マスト細胞の活性化を強化することも証明された。このプロセスの低い親和性は、A<sub>2B</sub>受容体の関与を示唆している。吸入されたアデノシンは、正常人には影響がないとすれば、アデノシンが喘息患者からのマスト細胞との相互作用の仕方に内因性の差があるらしい。HMC-1細胞およびイヌ肥満細胞腫細胞におけるA<sub>2B</sub>受容体によって生じた試験管内応答は、アデノシンが喘息患者においてのようにこれらの細胞系においてマスト細胞活性化を引起すのであるかぎり、喘息患者において吸入されたアデノシンへの生体内応答を模しているように見える。従って本発明の1つの目的は、マスト細胞機能の調節方法またはヒト肺細胞の活性化方法である。

#### 【0016】

テオフィリンは、たとえこれが弱いアデノシン受容体アンタゴニストであっても、依然として効果的な抗喘息剤である。しかしながらこれが効果的になるためには、かなりの血漿レベルが必要である。さらにはテオフィリンはまた、実質的な副作用をも有しており、副作用の大部分は、喘息に有益な効果を与えないそのCNS作用からのものであり、かつこれがすべてのアデノシン受容体亜類型を非特異的に遮断するという事実からのものである。従ってテオフィリンの副作用プロファイルは、選択的かつ強力なA<sub>2B</sub>アンタゴニスト、例えば本発明の化合物を発生させることによって実質的に改良することができる。

#### 【0017】

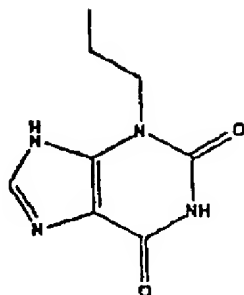
アデノシンが、A<sub>2</sub>受容体を介して神経伝達物質低下活性、気管支痙攣活性、骨吸収促進活性等を示すことは知られている。従ってアデノシンA<sub>2</sub>受容体アンタゴニストは、アデノシンA<sub>2</sub>受容体の機能亢進によって引起された様々な種類の疾患の治療薬、例えばパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬、抗うつ剤、抗喘息薬、および骨粗しょう症の治療薬として期待される。従って本発明の1つの目的は、このような治療薬を提供することである。

#### 【0018】

Kjellinらの米国特許第4,352,956号および第4,804,6

64号は、抗喘息薬のエンプロフィリンを開示している。エンプロフィリンは、比較的選択的なA<sub>2B</sub>アンタゴニストであることが発見されている。エンプロフィリンは、下記式を有する：

【化3】



次にさらに十分に記載されるように、本発明の化合物は、エンプロフィリンよりもはるかに高い有効性を有し、A<sub>2A</sub>およびA<sub>1</sub>と比べてさらに40から60倍も選択的である。

【0019】

(先行技術の説明)

前記のようにKjellinらの米国特許第4,325,956号および第4,804,664号は、心臓病および慢性閉塞気道疾患の治療に用いられるエンプロフィリンを含むキサンチン誘導体を開示している。

【0020】

Diamondの米国特許第4,089,959号は、気管支喘息およびその他の気管支痙攣疾患の治療に有用なキサンチン誘導体を開示している。より特定すれば、キサンチン誘導体1,3,8-トリアルキルキサンチンである。Diamondは、キサンチン核の8位におけるアルキル基の導入は、長時間活性を有する化合物を生成することが発見されたことを開示している。

【0021】

Diamondの米国特許第4,120,947号は、気管支痙攣およびアレルギー性疾患の治療に有用な1,3-ジアルキル-7-カルボメトキシテオフィリンキサンチン誘導体を開示している。米国特許第4,120,947号は、7

位にカルボメトキシ置換基を有するキササンチン誘導体が、テオフィリンよりも大きい活性を示す例を開示している。

#### 【0022】

K u f n e r - M u e l らの米国特許第5, 641, 784号は、もう1つのヘテロ原子として場合によっては酸素または硫黄を含むことがある、N-結合飽和5-または6-員環を含んでもよい1, 3-ジアルキルキササンチン誘導体を開示している。キササンチン化合物は、中枢神経系の変性障害、例えば老人性痴呆症およびアルツハイマー病、パーキンソン病、および外傷性脳損傷の対症療法に有用であるものとして開示されている。

#### 【0023】

J a c o b s o n らの米国特許第4, 696, 932号は、テオフィリン環上の1位および3位における低級アルキル基、例えばn-プロピル基の存在、および8-フェニル環上の多様なパラ置換基を特徴とするキササンチン誘導体を開示している。これらの化合物は、抗アレルギー薬および抗喘息薬としての有意な活性を有するものとして、並びに心臓および腎臓機能不全、高血圧、および鬱病の治療に有用であるものとして開示されている。

#### 【0024】

J a c o b s o n らのDrug Rev Res 47:45-53 (1999) は、A<sub>2B</sub> アデノシン受容体のアンタゴニストであるとして記載されている8-アルキルまたは8-シクロアルキルキササンチン誘導体を開示している。J a c o b s o n らはさらに、A<sub>2B</sub> A R 亜類型が、細胞成長および遺伝子発現、血管拡張、および腸上皮からの液体分泌の制御に関わっていることが発見されたことをも開示している。

#### 【0025】

L i n d e n らの米国特許第5, 877, 180号は、A<sub>2</sub> アデノシン受容体のキササンチン誘導体アンタゴニストを、炎症性疾患の治療に効果的であるとして開示している。L i n d e n らはさらに、米国特許第5, 877, 180号に従って治療することができる炎症性疾患の例には、虚血、関節炎、喘息、多発性硬化症、敗血症、敗血症ショック、内毒素ショック、グラム陰性ショック、毒素シ

ショック、出血性ショック、成人呼吸困難症候群、TNF-増強HIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、臓器移植拒絶反応（骨髄、腎臓、肝臓、肺、心臓、皮膚の拒絶反応を含む）、ガンから派生したカヘキシー、HIV、およびその他の感染症、骨粗しょう症、子宮内膜炎による不妊症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、アンフォテリシンB治療による副作用、インターロイキン-2治療による副作用、OKT3治療による副作用、およびGM-CSF治療による副作用が含まれるということを開示している。

#### 【0026】

Suzukiらの米国特許第5,670,498号および第5,703,085号は、アデノシンA<sub>2</sub>受容体の機能亢進によって引起された様々な種類の疾患の治療薬、例えばパーキンソン病治療薬、抗痴呆薬、抗うつ剤、抗喘息薬、および骨粗しょう症の治療薬として有用なキサンチン誘導体A<sub>2</sub>受容体アンタゴニストを開示している。

#### 【0027】

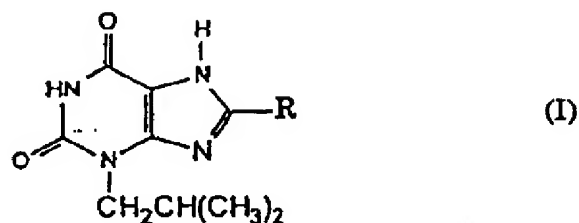
Repperの米国特許第5,516,894号は、炎症性胃腸管疾患または喘息を減少させるための治療薬として有用なA<sub>2B</sub>アンタゴニストを開示している。

#### 【0028】

(発明の要約)

本発明の1つの目的は、A<sub>2B</sub>受容体の活性化を、下記式の化合物でこの受容体を処理することによって阻害する方法を提供することである：

【化4】



ここにおいてRは、脂肪族または脂環式アミン基である。好ましくはRは、C<sub>1</sub>

ーC<sub>6</sub>アルキルアミン基、C<sub>1</sub>ーC<sub>6</sub>ジアルキルアミン基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、ピロリノ基、ピロリジノ基、モルホリノ基、またはアミノシクロヘキシル誘導体である。より好ましくは、

【化5】



(II).

である。Rは、下記式に示されているようにピロリジノである。

【0029】

前記式（I）の化合物を投与することを含む、喘息、気管支痙攣、およびアレルギー性疾患、ならびにその他の閉塞性気道型疾患の予防および／または治療方法を提供することが、本発明のもう1つの目的である。式（I）の化合物を投与することを含む、心臓病およびパーキンソン病の予防および／または治療方法を提供することが、本発明のさらにもう1つの目的である。

【0030】

本発明のその他の目的には、式（I）の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、A<sub>2B</sub>受容体の拮抗方法；請求項1に記載の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、喘息の治療方法；式（I）の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、下痢の治療方法が含まれる。

【0031】

さらには本発明は、平滑筋の張り、細胞成長、腸機能、および神経分泌のうちの少なくとも1つの調節方法をも開示している。

【0032】

本発明のもう1つの目的は、式（I）の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、炎症性胃腸管障害の治療方法を提供するこ

とである。

【0033】

本発明のもう1つの目的は、式(I)の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、アルツハイマー病、パーキンソン病、痴呆症、鬱病、または外傷性脳損傷の治療方法を提供することである。

【0034】

本発明のもう1つの目的は、式(I)の化合物の有効量を、これを必要としている哺乳動物に投与することを含む、炎症性疾患の治療方法を提供することである。炎症性疾患には、喘息、多発性硬化症、敗血症、敗血症ショック、内毒素ショック、グラム陰性ショック、毒素ショック、出血性ショック、成人呼吸困難症候群、TNF-増強HIV複製、AZTおよびDDI活性のTNF阻害、臓器移植拒絶反応、ガンから派生したカヘキシー、HIV、骨粗しょう症、子宮内膜炎による不妊症、脳性マラリア、細菌性髄膜炎、アンフォテリシンB治療による副作用、インターロイキン-2治療による副作用、OKT3治療による副作用、またはGM-CSF治療による副作用が含まれる。

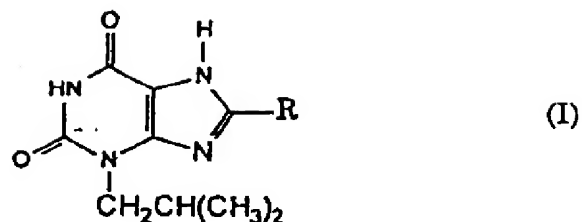
【0035】

式(I)の化合物の投与は、例えばタブレット、カプセル、溶液、エリキシル、エマルジョン、エアゾール等の形態で、経口、非経口、または吸入によるものであってもよい。ヒトにおける典型的な有効用量は、投与経路に応じて、例えば体重1kgあたり0.2から10ミリグラム、好ましくは1kgあたり0.4から5ミリグラム、より好ましくは1kgあたり0.6から2ミリグラムであろう。しかしながら有効用量は、当業者なら過度の実験を行なわなくても決定することができる。

【0036】

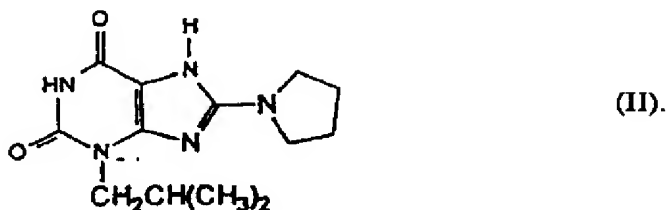
本発明は、下記式の新規化合物を提供する：

【化6】



ここにおいてRは、脂肪族または脂環式アミン基である。好ましくはRは、 $C_1-C_6$ アルキルアミン基、 $C_1-C_6$ ジアルキルアミン基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、ピロリノ基、ピロリジノ基、またはモルホリノ基、またはアミノシクロヘキシル誘導体である。好ましくはR基は、このR基の窒素原子においてキサンチンコアに結合されている。好ましくは脂肪族または脂環式アミンR基は、第二アミン基である。より好ましくは、Rは下記式に示されているように、ピロリジノである：

【化7】



本発明はさらに、喘息の予防および／または治療方法の一部として投与される、式（I）の化合物または製薬的に許容しうるその塩をも提供する。本発明のもう1つの実施形態は、下痢の予防および／または治療方法の一部として投与される、式（I）の化合物または製薬的に許容しうるその塩を提供する。本発明のさらなる実施形態には、平滑筋の張り、細胞成長、腸機能、および神経分泌の調節方法の一部として投与される、式（I）の化合物または製薬的に許容しうるその塩が含まれる。

【0037】

本発明のもう1つの実施形態は、Suzukiらの米国特許第5,670,4

98号に列挙されているアデノシンA<sub>2</sub>受容体の機能亢進によって引起された様々な種類の疾患、例えばパーキンソン病、痴呆症、鬱病、および骨粗しょう症の治療薬として有用な化合物（または製薬的に許容しうるその塩）または組成物を提供することである。

#### 【0038】

この開示の目的のためには、式（I）の化合物は、製薬的に許容しうるその塩を含むと理解される。式（I）の化合物の製薬的に許容しうる塩には例えば、製薬的に許容しうる酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩が含まれる。

#### 【0039】

製薬的に許容しうる好ましい酸付加塩には、鉍酸の塩、例えば塩酸、硫酸、硝酸等；一塩基カルボン酸の塩、例えば酢酸、プロピオン酸等；二塩基カルボン酸、例えばマレイン酸、フマル酸、蓚酸等；および三塩基カルボン酸の塩、例えばカルボキシコハク酸、クエン酸等が含まれる。本発明の式（I）の化合物の形態として用いることができる製薬的に許容しうる塩のその他の例には、L i n d e nらの米国特許第5, 870, 180号；J a c o b s e nらの米国特許第5, 780, 481号；K j e l l i nらの米国特許第4, 325, 956号；およびS u z u k iらの米国特許第5, 670, 498号に開示されているものが含まれる。

#### 【0040】

本発明の方法において、本明細書に記載されているA<sub>2B</sub>アデノシン受容体アンタゴニストは、活性成分を構成し、一般的には、意図された投与形態（例えば経口タブレット、カプセル、吸入器、シロップ等）に関して適切に選ばれ、かつ通常の製薬習慣と矛盾しない適切な製薬希釈剤、賦形剤、またはキャリアー（集合的に「キャリアー」物質と呼ばれる）と混合して投与される。

#### 【0041】

式（I）の化合物は、次のように調製されてもよい：出発原料として1-H-3-イソブチルキサンチン化合物が用いられる（K. R. H. W o o l d r i g eおよびR. S l a c k, J C h e m. S o c. 1863（1962）参照）

。1-H-3-イソブチルキサンチン化合物は、1-メチル-3-イソブチル-8-ブロモキサンチンの調製について記載されているように臭素化される (G. L. Kramer、J. E. Garst、および J. N. Wells, Biochemistry、16:3316 (1977) 参照)。式 (I) の化合物は、1, 3-ジプロピル-8-ピロリジノキサンチンの調製について記載されているように、1-H-3-イソブチルキサンチンと対応する第二アミン (すなわち式 (I) の R 基) との反応によって調製される (T. Katsushima、L. Nieves、および J. N. Wells、J. Med. Chem. 33:1906-1910 (1990) 参照)。

#### 【0042】

臨床的な実施において、本発明の化合物および組成物は通常、経口、直腸、鼻腔、舌下、注射、または吸入によって投与される。

#### 【0043】

例えば式 (I) の化合物および／または製薬的に許容しうるその塩は、そのまま、または様々な製薬組成物の形態で投与することができる。本発明による製薬組成物は、活性成分としての式 (I) の化合物および／または製薬的に許容しうるその塩の有効量と、製薬的に許容しうるキャリアーとを均一に混合して調製することができる。例えば経口投与が望まれるならば、好ましくはこのような製薬組成物は、経口投与に適した単位用量形態で調製される。

#### 【0044】

経口投与のための本発明の製薬組成物の調製のためには、あらゆる有用な製薬的に許容しうるキャリアーを用いることができる。すなわち特定の製薬的に許容しうるキャリアーが決定的であるとは知られていない。実際、本発明の組成物を調製する場合に用いられる材料に関する唯一の制限は、これらの材料が製薬的に純粋であり、用いられる量において毒性がないものであるべきであるということだけである。例えば経口投与のための液体製剤、例えば懸濁液およびシロップは、水、糖、例えばスクロース、ソルビトール、およびフルクトース、グリコール、例えばポリエチレングリコールおよびプロピレングリコール、油、例えばごま油、オリーブ油、および大豆油、保存料、例えば p-ヒドロキシベンゾエート、

風味料、例えばイチゴ味およびペパーミント等を用いて調製することができる。粉末、ピル、カプセル、およびタブレットは、賦形剤、例えばラクトース、グルコース、スクロース、およびマンニトール、崩壊剤、例えばデンプンおよびアルギン酸ナトリウム、潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよびタルク、バインダ、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、およびゼラチン、界面活性剤、例えば脂肪酸エステル、可塑剤、例えばグリセリン等を用いて調製することができる。タブレットおよびカプセルは、投与の容易さのために最も有用な経口単位用量であろう。タブレットおよびカプセルを調製するためには、固体製薬キャリアーが好ましくは用いられる。

#### 【0045】

式(I)の化合物は、例えば食用キャリアーを有する不活性希釈剤と共に経口投与することができる。これらはゼラチンカプセルに封入されていてもよく、あるいはタブレットとして圧縮されていてもよい。治療用経口投与の目的のためには、これらの化合物は、賦形剤と共に組込まれ、タブレット、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、水、チューイングガム等の形態で用いられてもよい。これらの製剤は好ましくは、式(I)の化合物を少なくとも0.5重量%含むべきであるが、特定の形態に応じて約0.05から約10重量%、より好ましくは0.1から約5重量%の様々なものであってもよい。このような組成物中の式(I)の化合物の量は、適切な投薬量が得られるようなものである。

#### 【0046】

タブレット、ピル、カプセル、トローチ等はさらに、次の成分を含んでもよい。すなわち、バインダ、例えば微晶質セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンまたはラクトース；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲル、コーンスターチ等；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはステロート；グライダント、例えばコロイド二酸化ケイ素；甘味料、例えばスクロース、サッカリン、またはアスパルテーム；または風味料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、またはフレーバー例えばオレンジフレーバーである。投薬量単位形態がカプセルである時、これはさらに式(I)の化合物に加えて、液体キャリアー、例えば脂肪油を含んでもよい。

## 【0047】

その他の投薬単位形態はさらに、投薬単位の物理的形態を変えるその他の物質を、例えばコーティングとして含んでいてもよい。従ってタブレットまたはピルは、糖、セラック、またはその他の腸内コーティング剤でコートされていてもよい。シロップは、活性化合物に加えて、甘味料としてのスクロース、および保存料、染料、着色料、および風味料を含んでいてもよい。治療のための非経口投与の目的で、式(I)の化合物は、溶液または懸濁液中に組込まれていてもよい。これらの製剤は好ましくは、前記化合物を少なくとも0.05%含んでいてもよいが、その重量の0.01%から0.4%、より好ましくは0.8%から0.1%の様々なものであってもよい。このような組成物中の活性化合物の量は、適切な投薬量が得られるようなものである。

## 【0048】

注射可能な製剤は、適切な可溶化剤または懸濁剤を用いることによって通常の方法に従って、キャリアー、例えば蒸留水、塩溶液、グルコース溶液、または塩溶液、懸濁液、または分散液の混合物を用いて調製することができる。式(I)の化合物の溶液または懸濁液はまた、下記成分を含んでいてもよい。すなわち、滅菌希釈剤、例えば注射用の水、塩溶液、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、またはその他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸または硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミンテトラ酢酸；緩衝液、例えば酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩；および張性の調節剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロースである。非経口製剤は、アンプル、使い捨て注射器、またはガラスまたはプラスチック製の多用量ガラス瓶の中に封入されていてもよい。

## 【0049】

式(I)の化合物はまた、エアゾール、細かい粉末、またはスプレー溶液の形態で、吸入によって投与されてもよい。エアゾール投与の場合、本発明の化合物は、適切な製薬的に許容しうる溶媒、例えばエチルアルコールまたは混和性溶媒の組み合わせの中に溶解され、結果として生じた溶液は、製薬的に許容しうる推進

薬と混合される。ジェットネブライザーおよび超音波ネブライザーを含む、液体配合物用の商品として入手しうるネブライザーは、このような投与のために有用である。液体配合物は、直接噴霧することができ、凍結乾燥粉末は、再構成後に噴霧することができる。吸入による投与のためには、これらのアンタゴニストは、加圧パックまたはネブライザーからのエアゾールスプレーの体裁の形態で送出されるのが便利である。これらの化合物はまた、配合されうる粉末として送出されてもよく、粉末組成物は、吹込み粉末吸入器装置を用いて吸入されてもよい。

#### 【0050】

効果的な用量および投与スケジュールは、投与方法、年齢、体重、および患者の状態等に応じて様々である。しかしながら一般に、式(I)の化合物または製薬的に許容しうるその塩は、6から800mg、好ましくは12から約400mg、より好ましくは18から160mgの1日あたり用量で投与される。

#### 【0051】

本発明のその他の特徴は、下記実施例の中で明らかになるであろう。これらの実施例は、本発明の例証のために挙げられるものであって、これを限定するためのものではない。

#### 【0052】

##### (実施例1)

この実施例は、本発明の化合物が製薬組成物の中にどのようにして組込まれうるかを例証している。

#### 【0053】

##### 【表1】

## 吸入用のエアゾール

活性物質	1. 50 g
「ミグリオール (M i g l y o l)」(登録商標)	0. 02 g
「フリゲン (F r i g e n)」(登録商標)	
11 / 12 / 113 / 114	100. 0 g まで追加

「フリゲン」は、ハロゲン化炭化水素を表わすために用いられる。「フリゲン」114は、1, 2-ジクロロ-1, 1, 2, 2-テトラフルオロエタンであり、「フリゲン」113は、1, 1-ジフルオロ-2, 2-ジクロロトリフルオロトリクロロエタンであり、「フリゲン」11は、トリクロロモノフルオロメタンであり、「フリゲン」12は、ジクロロジフルオロメタンである。「ミグリオール」は、飽和植物油のトリグリセリドを表わす。あるいは活性物質がラクトースと混合されている微粉エアゾールである。

## タブレット

活性物質	20. 0mg
トウモロコシデンプン	25. 0mg
ラクトース	190. 0mg
ゼラチン	1. 5mg
タルク	12. 0mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 5mg
	<hr/>
	350. mg

## 座薬

活性物質	50. 0mg
アスコルビルパルミテート	1. 0mg
座薬ベース (イムハウゼンH)	2000. 0mg まで追加

## 注射溶液

活性物質	2. 000mg
水酸化ナトリウム	0. 310mg
ナトリウムプロスルファイト	0. 500mg
ニナトリウムエデテート	0. 100mg
塩化ナトリウム	8. 500mg
注射用滅菌水	1. 00 g まで追加

【0054】

(実施例2)

この実施例は、式 (I) (ここにおいてRはピロリジノである) の化合物の様

々なアデノシン受容体への有効性および選択性を、テオフィリン、DPSPX（1, 3-ジプロピル-8-p-スルホフェニルキサンチン）、およびエンプロフィリンの有効性および選択性と比較する。

【0055】

【表2】

アンタゴニスト有効性 ( $K_1$ または $K_B$ ,  $\mu M$ )

化合物	$A_1$ 受容体	$A_{2A}$ 受容体	$A_{2B}$ 受容体	$A_3$ 受容体
テオフィリン	$8.5^1$ (r)	$25^2$ (r)	$5^3$ (h)	$>100^9$ (r)
DPSPX	$0.14^1$ (r)	$0.79^2$ (r)	$0.14^3$ (h)	$>100^9$ (r)
エンプロフィリン	$156^4$ (h)	$32^5$ (h)	$7^{3.6}$ (h)	$56^{10}$ (h)
式 (I)	$31^7$ (h)	$20^8$ (h)	$0.525^3$ (h)	$53^{11}$ (h)

1. ラットの脳膜からの  $[^3H]$  PIA結合の置換 (displacement)。(A. S. Rovenaら, Drug Dev. Res. 39:243-252 (1996) および Ukenaら, Febs Letters 209:122-128 (1986) 参照)。
2. ラットの線条体膜からの  $[^3H]$  CGS21680の置換。(I. Hideら, Mol. Pharmacol. 41:352-359 (1992) 参照)。
3. HEL細胞におけるNECA刺激cAMPの阻害。(I. FeoktistovおよびI. Biaggioni, Mol. Pharmacol. 43:909-914 (1993) 参照)。
4. ヒト $A_1$ でトランスフェクションされたHEK-293細胞の膜からの  $[^3H]$  DPCPXの置換。(J. Lindenら, Life Science. 62:1519-1524 (1998) 参照)。
5. ヒト $A_{2A}$ でトランスフェクションされたHEK-293細胞の膜からの  $[^3H]$  CGS21680の置換。(A. S. Rovenaら, Drug Dev. Res. 39:243-252 (1996) 参照)。
6. ヒト $A_{2A}$ でトランスフェクションされたHEK-293細胞の膜からの  $[^3H]$  1, 3-ジエチル-8-フェニルキサンチンの置換。(A. S. Rovenaら, Drug Dev. Res. 39:243-252 (1996) 参照)。
7. ヒト $A_1$ でトランスフェクションされたCHO細胞の膜からの  $[^3H]$  DPCPXでの置換。(K. N. Klotzら, N-S Arch. Pharmacol. 357:1-9 (1998) 参照)。
8. HMC-1細胞におけるCGS21680-刺激cAMPの阻害。(I. FeoktistovおよびI. Biaggioni, Biochem. Pharmacol. 55:627-633 (1998) 参照)。
9. ラット $A_3$ でトランスフェクションされたCHO細胞の膜からの  $[^{125}I]$  APNEAの置換。(P. J. van Galenら, Mol. Pharmacol. 45:1101-1111 (1994) 参照)。
10. ヒト $A_3$ でトランスフェクションされたHEK-293細胞の膜からの  $[^{125}I]$  ABAの置換。(J. A. Auchampachら, Mol. Pharmacol. 52:846-860 (1997) 参照)。
11. ヒト $A_3$ でトランスフェクションされたCHO細胞からの  $[^3H]$  NECAの置換。(K. N. Klotzら, N-S Arch. Pharmacol. 357:1-9 (1998) 参照)。

## 【0056】

前記表から分かるように、式 (I) (ここにおいてRはピロリジノである) の化合物は、例えばエンプロフィリンのものよりもはるかに高い有効性を有しており、かつ $A_{2A}$ および $A_1$ と比較して、40から60倍も選択的である。

## 【0057】

この出願において参照されている引用特許および出版物はすべて、参照して明白にここに組込まれる。

## 【0058】

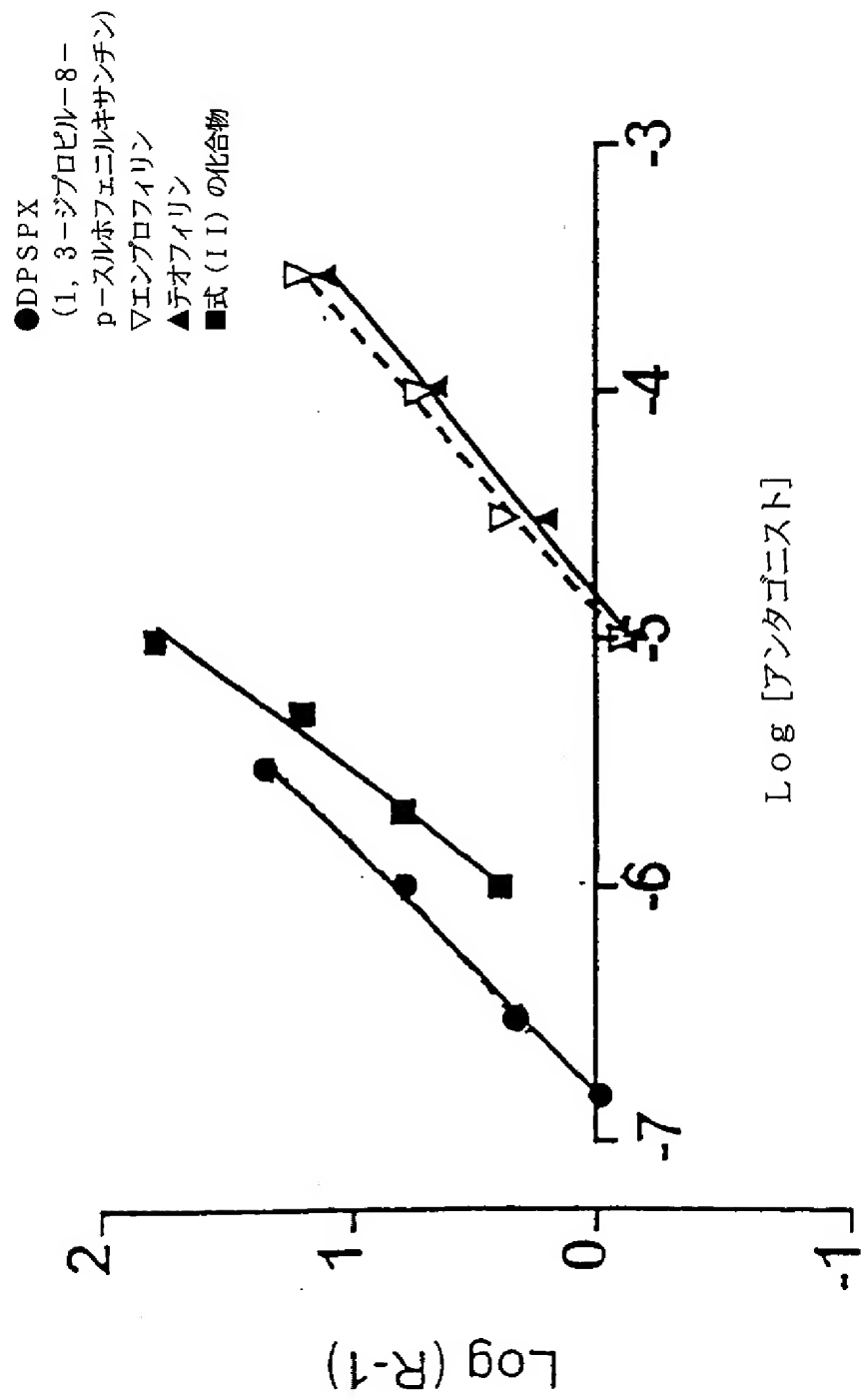
この発明はこのようにして記載されているので、これは多くの方法において様々であってもよいことは明白であろう。このような変形例は、本発明の精神および範囲からの逸脱とみなされるべきでなく、当業者には明らかであるようなこのような修正例はすべて、ここでの特許請求の範囲の範囲内に含まれるものとする。

## 【図面の簡単な説明】

## 【図1】

図1は、 $A_{2B}$ 受容体へのキサンチン誘導体のアンタゴニスト作用を示すグラフである。これらのアンタゴニストの漸増濃度の不存在下および存在下における、ヒト赤白血病細胞においてNECAによって生産されたcAMPの蓄積についての用量-応答曲線から誘導されたシルド分析である。シルド分析は、すべての化合物について直線的な関係を明らかにしたが、これは $A_{2B}$ 受容体における競争的拮抗作用を示唆している。x軸における切片は、これらのアンタゴニストの $K_i$ の推定値である。このプロットは、DPSPX、エンプロフィリン、テオフィリン、および本発明の式(II)の化合物を比較している。

【図1】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00/40751		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D473/06 A61K31/522 A61P11/06 A61P1/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 92 00297 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT ; WALTHER RUTH & HF (DE); BOEHRINGER INGEL) 9 January 1992 (1992-01-09) page 55, compounds 33,34 and claims & US 5 641 784 A 24 June 1997 (1997-06-24) cited in the application	1-21
Y	US 4 325 956 A (KJELLIN PER G ET AL) 20 April 1982 (1982-04-20) cited in the application the whole document	1-21
A	WO 93 23401 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ; FENWICK ASHLEY EDWARD (GB)) 25 November 1993 (1993-11-25) claims	1-21
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 2001		Date of mailing of the international search report 05/02/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, TX: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Chouly, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No. PCT/US 00/40751
--

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 11260 A (BEECHAM GROUP PLC) 9 July 1992 (1992-07-09) claims -----	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No.

PCT/US 00/40751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9200297 A	09-01-1992	DE 4019892 A	02-01-1992
		CA 2064742 A	23-12-1991
		EP 0487673 A	03-06-1992
		JP 5501265 T	11-03-1993
		KR 186008 B	15-04-1999
		US 5641784 A	24-06-1997
US 4325956 A	20-04-1982	AT 2999 T	15-04-1983
		AT 7495 T	15-06-1984
		AU 529805 B	23-06-1983
		AU 5187279 A	01-05-1980
		DE 2965208 D	19-05-1983
		DE 2967002 D	20-06-1984
		EP 0011609 A	28-05-1980
		EP 0045094 A	03-02-1982
		HK 71486 A	03-10-1986
		IE 49624 B	13-11-1985
		IE 49623 B	13-11-1985
		JP 1490296 C	07-04-1989
		JP 55057517 A	28-04-1980
		JP 63040167 B	10-08-1988
		SE 7810946 A	21-04-1980
		SG 32486 G	22-12-1989
		US 4804664 A	14-02-1989
WO 9323401 A	25-11-1993	AU 4081493 A	13-12-1993
		CA 2136196 A	25-11-1993
		CN 1094046 A	26-10-1994
		EP 0641344 A	08-03-1995
		JP 7506591 T	20-07-1995
		MX 9302957 A	31-05-1994
		ZA 9303494 A	01-03-1994
WO 9211260 A	09-07-1992	AT 194345 T	15-07-2000
		AU 649091 B	12-05-1994
		AU 9122791 A	22-07-1992
		CA 2098846 A	22-06-1992
		DE 69132291 D	10-08-2000
		DE 69132291 T	14-12-2000
		EP 0563168 A	06-10-1993
		ES 2148170 T	16-10-2000
		JP 6504534 T	26-05-1994
		MX 9102766 A	01-09-1992
		NZ 241158 A	22-12-1994
		PT 99919 A,B	31-12-1992
		US 5409934 A	25-04-1995
		ZA 9110058 A	15-04-1993

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/5377	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00
	1/04		1/04
	1/12		1/12
	9/00		9/00
	9/04		9/04
	9/10		9/10
	10 3		10 3
	11/00		11/00
	11/06		11/06
	15/00		15/00
	17/02		17/02
	19/02		19/02
	19/10		19/10
	21/00		21/00
	25/00		25/00
	25/16		25/16
	25/24		25/24
	25/28		25/28
	29/00		29/00
	31/04		31/04
	31/18		31/18
	33/06		33/06
	37/06		37/06
	39/02		39/02
	43/00		43/00
	10 5		10 5
	11 1		11 1
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		

(72)発明者 ウェルズ、 ジャック エヌ.  
アメリカ合衆国 テネシー州 37205 ナ  
ッシュヴィル サラトガ ドライブ 3604  
F ターム(参考) 4C076 AA25 AA36 AA93 BB11 BB25  
CC01 CC03 CC04 CC07 CC11  
CC15 CC16 CC17 CC19 CC26  
CC29 DD27 DD41 DD67 EE38  
EE42  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC73 CB05  
MA01 MA04 MA13 MA35 MA59  
MA66 NA14 ZA01 ZA12 ZA15  
ZA16 ZA36 ZA59 ZA66 ZA73  
ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZB05  
ZB08 ZB11 ZB21 ZB35 ZB38  
ZC02 ZC37 ZC42